NAUNYN-SCHMIEDEBERGS

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

UNTER MITWIRKUNG VON FACHGENOSSEN

HERAUSGEGEBEN VON

DR. L. KREHL † UND DR. W. STRAUB

EMER. PROF. DER SPEZIELLEN PATHOLOGIE UND THERAPIE IN HEIDELBERG

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MÜNCHEN

Sonderdruck aus 191. Band, 5./6. Heft

H. Gebhardt:

Über das chlorogensaure Kalicoffein

Habilitationsschrift
Universität München

BERLIN

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1939

Das

„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie“

erscheint zwanglos in einzelnen Heften, die zu Bänden von 45—48 Bogen zusammengestellt werden. Der Preis des Bandes beträgt RM 58.—.

Die Arbeiten erscheinen in der Regel in der Reihenfolge des Einlaufs bei der Redaktion. Manuskripte mit drucktechnischen Schwierigkeiten oder solche von besonders großem Umfang können zurückgestellt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle RM 30.— für eine Arbeit.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich die Verlagsbuchhandlung grundsätzlich nicht; sie stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei zur Verfügung.

Manuskripte sind zu senden an: Herrn *Professor Dr. W. Straub, München 2 SW, Nußbaumstr. 28.*

Verlagsbuchhandlung F. C. W. Vogel, Berlin W 9, Linkstraße 22/24.

Aufnahmebedingungen.

I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktierte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zwecks Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.

2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen“, Handbüchern) herzustellen.

3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen, hingegen können besondere Inhaltsverzeichnisse für einzelne Arbeiten nicht abgedruckt werden.

5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichte, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel in knappster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.)

6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jede Krankenbeschreibung, jedes Präparat ist nur *ein* gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in den Archiven nicht von Anfängern gelesen werden.

7. Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen ohne Titel der Arbeit nur mit Band-, Seiten-, Jahreszahl. Titelangabe nur bei Büchern.

8. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

9. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größerer Kürze ist unzulässig.

10. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.

11. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. Danksagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzeilige Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften*, *Habilitationsschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548311_0150

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Über das chlorogensaure Kalicoffein*.

Von

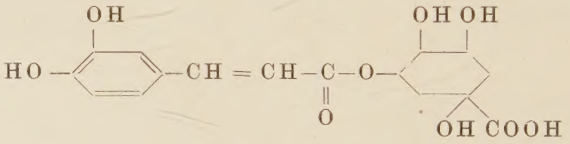
H. Gebhardt.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. November 1938.)

Im Jahre 1820 hat Runge das Coffein aus der Kaffeebohne isoliert und in der Folge wurde seine Bedeutung als Hauptwirkstoff des Kaffeegetränks erkannt. 1849 fand Payen[1] den Beistoff des Coffeins, eine Säure, die er Chlorogensäure nannte, weil sich ihre ammoniakalische Lösung an der Luft grün färbt. Payen konnte nachweisen, daß das Coffein in der Bohne an diese Säure als Coffeindoppelsalz gebunden vorliegt. Aus der Beschreibung seiner Versuche geht aber hervor, daß er die Säure nicht ganz rein gewonnen hat. Erst die gründlichen Untersuchungen Gorters[2] gewährten einen Einblick in die Konstitution der Chlorogensäure. Sie ist ein Depsid, ein Ester der Kaffee- mit der Chinasäure mit folgender Konstitution:



In neuerer Zeit fand man, daß die Chlorogensäure in der Bohne auch in freier Form vorhanden ist. Beim Röstprozeß geht, je nach seiner Intensität, mehr oder weniger Chlorogensäure verloren. Es bleibt aber immer noch ein beträchtlicher Rest von chlorogensaurem Kalicoffein übrig. Ob die Chlorogensäure auf die Wirkung des Coffeins einen Einfluß hat, sollte untersucht werden.

I.

Diese Fragestellung wurde zunächst an Toxizitätsversuchen studiert. Durch intravenöse Injektion von Coffein- und chlorogensauren Kalicoffeinlösungen legten wir die letalen Dosen beider Substanzen am Kaninchen fest. Dann trachteten wir danach, die physiologischen Resorptions-

* Eingereicht zur Erlangung der Würde eines Dr. med. habil. in der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

[1] A. ch. (3), **26**, 108 (1849). — [2] A. **358**, 327; **359**, 217 (1908). Ar. **247**, 184 (1909). A. **379**, 110 (1911).

verhältnisse des Coffeins nachzuahmen, d. h. einen langsamen Coffeinresorptionsstrom zu bekommen.

Methodik.

Diese Versuche wurden an urethannarkotisierten, blasenkatheterisierten Kaninchen durchgeführt. Eine Venenkanüle in der Jugularis externa war verbunden mit dem Dauerinfusionsapparat nach Straub[3]; dieser Apparat gestattet außerordentlich langsame Dauerinfusionen durchzuführen. Wir verwendeten Coffein- und chlorogensaure Kalicoffeinlösungen verschiedener Konzentration. Die Messung der Coffeinausscheidung im Harn ließ uns einen Einblick gewinnen in die Coffeinbilanz bei diesen Versuchen.

Die Coffeinbestimmung im Harn.

Über Coffeinbestimmungen im Harn haben Rost[4], Gourewitsch[5], Bock und Bech Larsen[6], Alfred Felix Kunz[7] gearbeitet. Die exakteste Methode zur Bestimmung kleinster Coffeinmengen bis 0,1 mg wurde von Kunz[7] ausgearbeitet. Die Methode ist zeitraubend und war außerdem für diese Zwecke unnötig, da unsere kleinsten Coffeinmengen im Harn über 5 mg lagen. So arbeiteten wir eine Coffeinbestimmung aus, die es gestattet, in wenigen Stunden den Coffeinwert des Harns in Händen zu haben. Wir stützten uns dabei auf die Erfahrungen von Gourewitsch.

50 ccm coffeinhaltiger Harn wird mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt und mit 50 ccm Bleiessig und etwas Ammoniak gefällt. Vom klar abgesetzten Niederschlag filtriert man ab, wäscht ihn mit heißem Alkohol nach und entbleit Filtrat und Waschflüssigkeit mit Schwefelwasserstoff. Den Schwefelbleiniederschlag auf dem Filter wäscht man gut mit heißem Wasser nach. Das schwach ammoniakalisch gemachte Filtrat des Bleisulfidniederschlages wird fünfmal kräftig mit Chloroform ausgeschüttelt. Emulsionsbildungen, wie sie Bock und Bech Larsen beschrieben, traten kaum auf. Weiterhin konnte auf die kontinuierliche Chloroformextraktion verzichtet werden, da die Chloroformausschüttelung, die höchstens 45 Minuten in Anspruch nimmt, quantitativ arbeitet. Die Chloroformlösung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat entwässert, das Natriumsulfat auf dem Filter schließlich mehrmals mit Chloroform behandelt und die gesammelten Chloroformlösungen eingetrocknet. Der Rückstand bestand aus weißen Nadeln; manchmal war er auch schwach gelb gefärbt. Der durch Wägung festgestellte Coffeinwert lag bis 20% über der Coffeineinwaage. Da die Verunreinigungen des Rückstandes fast ausschließlich fettähnliche Körper sind, wurde das Coffein durch seinen Stickstoff quantitativ bestimmt (nach Parnass und Wagner[8]). Dabei ist zu beachten, daß das Veraschen des Coffeins längere Zeit in Anspruch nimmt. Die Lösung muß mehrmals mit 1—2 ccm stickstofffreiem Perhydrol verkocht werden. Wird diese Maßnahme unterlassen, so erfaßt die Stickstoffbestimmung 2 Stickstoffatome, unter Umständen 3 Stickstoffatome des Purinringes, d. h. sie liefert um 50 bzw. 25% zu niedrige Werte. Die Coffeineinwaage bei der Stickstoffbestimmung soll im einzelnen Versuch (wonach sich die Verdünnung des Chloroformrückstandes zu richten hat), um 1 mg liegen.

---

[3] Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 456 (1937). — [4] Ebenda **36**, 56 (1895). — [5] Ebenda **57**, 214 (1907). — [6] Ebenda **81**, 15 (1917). — [7] Biochem. Z. **275**, 270 (1935). — [8] Ebenda **125**, 253 (1921).

Die der Methode anhaftenden Schönheitsfehler wurden bewußt nicht umgangen; Zeitdauer für die Bestimmung: 5 Stunden, Genauigkeit derselben: 5% waren ausschlaggebender als eine exakte Trennung des Coffeins von den letzten stickstoffhaltigen Verunreinigungen.

Versuche.

1.

Blindversuch. 100 ccm Kaninchenharn liefern nach obiger Methode 0,1 mg Stickstoff, was einem Coffeinwert von 0,36 mg entspricht.

2.

100 mg Coffeinum purum (entwässert durch mehrstündiges Trocknen bei 100°) wird in 100 ccm Kaninchenharn gelöst und die Coffeinbestimmung durchgeführt. Gefundener Coffeinwert: 95,5 mg, d. h. 95,5% der Einwaage.

Wiederholungen dieses Versuchs ergaben 95,0% und 98,8% der Einwaage.

3.

Kaninchen erhielt 112 mg/kg/Stunde Chlorogensäure infundiert, insgesamt 1340 mg Chlorogensäure. Tier überlebt. Keine toxischen Erscheinungen.

Kaninchen erhielt 670 mg/kg Chlorogensäure intravenös injiziert. Tier überlebt. Keine toxischen Erscheinungen.

4.

Intravenöse Injektionsversuche mit Coffein- und chlorogensauren Kalicoffeinlösungen an Kaninchen:

	Als Coffeinum purum	Als chlorogensaures Kalicoffein
1fach tödliche Dosis Coff./kg = 75 mg Coff./kg Kaninchen	Tier stirbt	Tier überlebt
$1^1/_2$fach tödliche Dosis Coff./kg = 113 mg Coff./kg Kaninchen		Tier überlebt
2fach tödliche Dosis Coff./kg = 150 mg Coff./kg Kaninchen		Grenzdosis
$2^1/_2$fach tödliche Dosis Coff./kg = 188 mg Coff./kg Kaninchen		Tier stirbt

5.

Dauerinfusionsversuche mit Coffein- und chlorogensauren Kalicoffeinlösungen an Kaninchen:

	Als Coffeinum purum		Als chlorogensaures Kalicoffein	
	Lebensdauer der Tiere	Coffeinausscheidung während der Infusionsdauer	Lebensdauer der Tiere	Coffeinausscheidung während der Infusionsdauer
10 mg Coff./kg/Std. insgesamt: 75 mg/kg Coff. = 1fach tödliche Dosis	Tier überlebt	1,8%	Tier überlebt	18,8%
50 mg Coff./kg/Std. insgesamt: 300 mg/kg Coff. = 4fach tödliche Dosis	Tier stirbt nach 360 Min.	1,9%	Tier stirbt nach 660 Min.	7,8%
210 mg Coff./kg/Std. insgesamt: 300 mg/kg Coff. = 4fach tödliche Dosis	Tier stirbt nach 90 Min.	1,3%	Tier stirbt nach 300 Min.	12,7%

Ergebnis.

1. Die einfach tödliche Minimaldosis Coffeinum purum intravenös injiziert führt in kurzer Zeit zum Tode.

2. Die Chlorogensäure, Kaninchen grammweise intravenös injiziert, hat keine sichtbaren toxischen Wirkungen.

3. Die einfach tödliche Minimaldosis Coffein als chlorogensaures Kalicoffein intravenös injiziert, führt nicht zum Tode. Man braucht in diesem Falle die $2^1/_2$fache Menge.

4. Bei langsamer Infusion der einfach tödlichen Dosis Coffein bzw. chlorogensaurem Kalicoffein ist diese unwirksam.

5. Man muß die Dosen steigern, um tödliche Wirkungen zu erzielen. Dabei sinkt die Lebensdauer der Tiere und zwar bei Coffein beträchtlich schneller als beim chlorogensauren Kalicoffein.

6. Die Coffeinausscheidung bei Infusion von chlorogensaurem Kalicoffein liegt bei gleichen Versuchsdauern bis zum zehnfachen Betrag über den Werten der Coffeinausscheidung bei Verwendung von Coffeinum purum.

II.

Die Dauerinfusion von Coffein und chlorogensaurem Kalicoffein erbrachte auch eine Erhöhung des diuretischen Effektes. Die Messung der diuretischen Wirkung der Coffeinpräparate am blasenkatheterisierten Kaninchen lieferte zu unsichere Werte. Bonsmann[9] mißt die Diurese der Maus. Wir fanden, daß die Messung der Urinmenge, die von Mäusen ausgeschieden wird, ziemlich ungenau ist. Deshalb bedienten wir uns einer von uns ausgearbeiteten Methode, die sich an die Burnsche Methode zur Bestimmung der antidiuretischen Wirksamkeit anlehnt.

[9] Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174**, 453 (1934).

Methodik.

Pro Versuch werden vier männliche Ratten, die durchschnittlich 200 g wiegen, verwendet. Den Tieren wird am Abend vor dem Versuch das Futter weggenommen. In Leerversuchen liefern vier Ratten in 180 Minuten eine durchschnittliche Urinmenge von 3—6 ccm. (Abb. 1: Der Beginn des Leerversuchs wird in den Diurese-kurven durch einen Pfeil mit einer mittelständigen Pfeilspitze: ↟ angedeutet. Auf den Abszissen entspricht 1 cm einer Zeitdifferenz von 30 Minuten, die ausgezeichnete Fläche gibt die Harnbildung in ccm/30 Minuten.)

Zu Beginn des Diureseversuchs wird jeder Ratte subcutan 5 ccm einer 0,2%igen, also hypotonischen Kochsalzlösung, pro 200 g Ratte gegeben. (In den Kurven mit

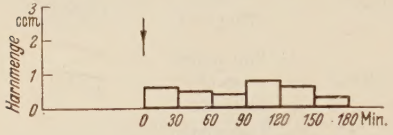


Abb. 1. Leerversuch. Harnmenge in 180 Minuten: 3,2 ccm.

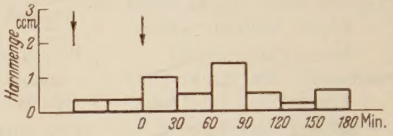


Abb. 2. Injektion von 5 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung pro 200 g Ratte. Harnmenge in 180 Minuten nach ↟: 4,2 ccm.

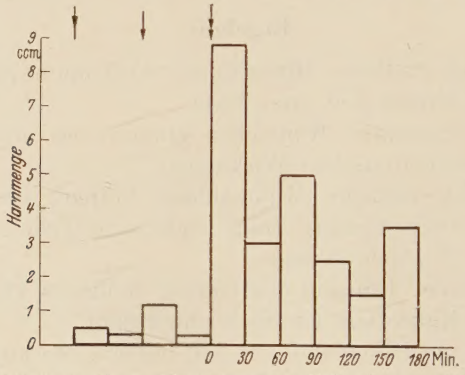


Abb. 3. Subcutane Injektion von 60 mg chlorogensaurem Kalicoffein pro 200 g Ratte. Harnmenge in 60 Minuten nach ↟: 11,8 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ↟: 24,3 ccm.

einem Pfeil mit einer endständigen Pfeilspitze: ↓ bezeichnet.) Die Salzwasser-injektion hat sich als wertvoll erwiesen, da ohne dieselbe der diuretische Effekt der Präparate außerordentlich niedrig bleibt und stark wechselnde Resultate liefert. Die Diuresekurve (Abb. 2) zeigt, daß von einer Diureseanregung durch das injizierte Wasserdepot keine Rede sein kann.

Im laufenden Versuch wird 60 Minuten nach Injektion der Kochsalzlösung das zu untersuchende Präparat gespritzt oder per os gegeben. (In den Kurven mit einem Pfeil mit zwei Pfeilspitzen: ↟ bezeichnet.) Dann wird halbstündig die Urinmenge abgelesen. Die Diureseanregung zeigt sich meist bereits in der zweiten Viertelstunde nach der Injektion und klingt — bei großen Dosen — spätestens nach 120—150 Minuten ab (Abb. 3).

In den Rattenharnen wurden Coffein- und Chlorogensäurebestimmungen durchgeführt.

Die Bestimmung von Chlorogensäure im Harn.

Qualitativ ist die Chlorogensäure durch ihre Eisenchloridreaktion (Grünfärbung) oder durch die Ammoniakprobe (Gelbgrünfärbung) leicht nachzuweisen. Quantitative Chlorogensäurebestimmungen liegen vor

für Kaffee oder Kaffeeauszüge von Höpfner[10], Griebel[11], Pflücker und Keilholz[12].

Die von mir für den Harn ausgearbeitete Methode ist folgende:

100 ccm aufs fünffache mit Wasser verdünnter chlorogensäurehaltiger Harn wird mit 2 ccm frisch bereiteter 25%iger Bleiacetatlösung aufgekocht. Das p_H des bleizuckerhaltigen Harns soll um den Neutralpunkt liegen. Man läßt erkalten, filtriert und wäscht den gelben Niederschlag mit Wasser. Der Niederschlag wird in siedendheißem Methanol suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Dann wird abfiltriert, der Bleisulfidniederschlag gründlich mit Methanol ausgewaschen und Methanollösung und Waschflüssigkeit eingetrocknet. Den Rückstand oder dessen wässerige Lösung eluiert man mit Äther und anschließend mit Schwefelkohlenstoff bis zur Gewichtskonstanz der Trockensubstanz.

Die Genauigkeit der Methode wächst mit steigenden Chlorogensäuremengen. Werte unter 10 mg Chlorogensäure müssen durch Titration ihres Kaffeesäuregehaltes bestimmt werden. Die Methode kann gut zu Chlorogensäurebestimmungen in Kaffeeauszügen dienen.

Nach Beendigung dieser Arbeit wurde in den Berichten der Deutschen chemischen Gesellschaft von Slotta und Neißer[13] ein Verfahren zur Bestimmung von Chlorogensäure in Roh-, Röstkaffee und Kaffeegetränk angegeben. Diese Chlorogensäurebestimmung mit Hypojodit kann ebenfalls zur Bestimmung der Chlorogensäure im Harn nach obigem Verfahren herangezogen werden.

Versuche.

Von Interesse für unsere Fragestellung waren lediglich die Grenzdosen Coffein, chlorogensaures Kalicoffein, zum Vergleich auch Coffeinum Natrium salicylicum, die an der Ratte gerade noch eine Diureseanregung hervorriefen. Dabei kamen wir zu folgenden Resultaten:

	Als Coffeinum purum				Als chlorogensaures Kalicoffein				Als Coffeinum Natrium salicylium			
	subcutan		per os		subcutan		per os		subcutan		per os	
	Harnmenge in 60 Min. nach >>	Harnmenge in 180 Min. nach >>	Harnmenge in 60 Min. nach >>	Harnmenge in 180 Min. nach >>	Harnmenge in 60 Min. nach >>	Harnmenge in 180 Min. nach >>	Harnmenge in 60 Min. nach >>	Harnmenge in 180 Min. nach >>	Harnmenge in 60 Min. nach >>	Harnmenge in 180 Min. nach >>	Harnmenge in 60 Min. nach >>	Harnmenge in 180 Min. nach >>
3,3 mg Coff./200 g R.					2,4 (Abb. 6)	4,2	3,1	5,8				
5,0 mg Coff./200 g R.					5,1 (Abb. 7)	6,6	6,0	10,0				
7,5 mg Coff./200 g R.			2,8	4,6	6,6	8,3	6,0	10,0	1,4 (Abb. 8)	4,9	3,6	5,4
10,0 mg Coff./200 g R.	2,8 (Abb. 4)	5,1	4,2	8,3					6,0 (Abb. 9)	8,1	6,2	9,1
15,0 mg Coff./200 g R.	5,6 (Abb. 5)	8,8	6,0	9,0					6,0	9,1		
20,0 mg Coff./200 g R.	8,0	15,5										

[10] Chem. Zeitung **56**, 991 (1932). — [11] Ebenda **57**, 353 (1933). — [12] Ebenda **57**, 875 (1933). — [13] Slotta u. Neißer: Ber. d. ch. Ges. **71**, 1616 (1938).

1. Die Diureseanregung beginnt mit Coffein, subcutan verabreicht bei 15 mg/200 g Ratte (Abb. 4 und 5), mit Coffein per os ziemlich eindeutig bei 10 mg/200 g Ratte.

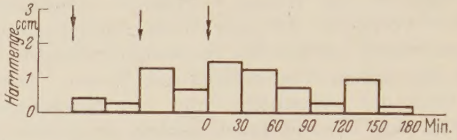


Abb. 4. Subcutane Injektion von 10 mg Coffeinum purum pro 200 g Ratte. Harnmenge in 60 Minuten nach ☿: 2,8 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ☿: 5,1 ccm.

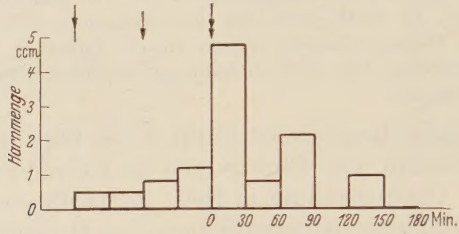


Abb. 5. Subcutane Injektion von 15 mg Coffeinum purum pro 200 g Ratte. Harnmenge in 60 Minuten nach ☿: 5,6 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ☿: 8,8 ccm.

2. Mit chlorogensaurem Kalicoffein, subcutan oder per os gegeben, kommt die Diureseanregung schon mit Dosen von 5 mg Coffein/200 g Ratte zustande (Abb. 6 und 7). Die Chlorogensäure ist auch in hohen Dosen diuretisch völlig unwirksam.

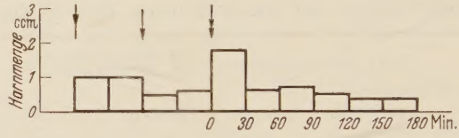


Abb. 6. Subcutane Injektion von 10 mg chlorogensaurem Kalicoffein pro 200 g Ratte (entspricht 3,3 mg Coffeinum purum pro 200 g Ratte). Harnmenge in 60 Minuten nach ☿: 2,4 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ☿: 4,2 ccm.

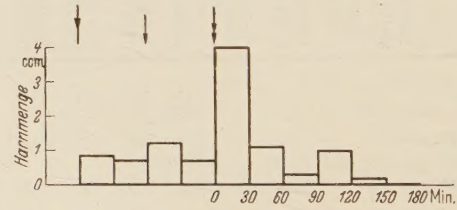


Abb. 7. Subcutane Injektion von 15 mg chlorogensaurem Kalicoffein pro 200 g Ratte (entspricht 5 mg Coffeinum purum pro 200 g Ratte). Harnmenge in 60 Minuten nach ☿: 5,1 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ☿: 6,6 ccm.

3. Die Werte für Coffeinum Natrium salicylicum subcutan und per os gegeben liegen bei 10 mg/200 g Ratte, also zwischen denen des Coffeins und des chlorogensauren Kalicoffeins.

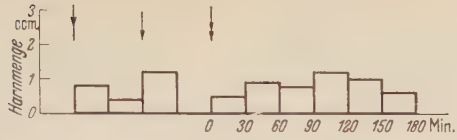


Abb. 8. Subcutane Injektion von 15 mg Coffeinum Natrium salicylicum pro 200 g Ratte (entspricht 7,5 mg Coffeinum purum pro 200 g Ratte). Harnmenge in 60 Minuten nach ⚷: 1,4 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ⚷: 4,9 ccm.

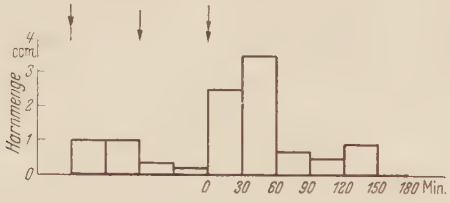


Abb. 9. Subcutane Injektion von 20 mg Coffeinum Natrium salicylicum pro 200 g Ratte (entspricht 10 mg Coffeinum purum pro 200 g Ratte). Harnmenge in 60 Minuten nach ⚷: 6,0 ccm. Harnmenge in 180 Minuten nach ⚷: 8,1 ccm.

4. Bei der Untersuchung der Rattenharne auf Coffein konnten wir das bei den Kaninchen gefundene Resultat bestätigen. Die Coffeinausscheidung bei Verwendung von Coffeinum purum betrug während der Versuchsdauer 1–2%, mit chlorogensaurem Kalicoffein betrug sie 12–18% die Chlorogensäureausscheidung bis 36,5%.

Ergebnis.

1. Die diuretisch wirksame Grenzdosis des chlorogensauren Kalicoffeins ist um das zwei- bis dreifache niedriger als die von Coffeinum purum und Coffeinum Natrium salicylicum.

2. Die Coffeinausscheidung im Rattenharn liegt bei Verwendung von chlorogensaurem Kalicoffein bis zum zehnfachen Betrag über der Coffeinausscheidung bei Verwendung von Coffeinum purum.

3. Die Chlorogensäureausscheidung beträgt bis zu 36% der Einnahme.

Besprechung.

Von Schröder[14] hat als erster den Angriffspunkt der Purinkörperdiuretika am Nierenepithel bewiesen. Auf die Tatsache, daß in gewissen Grenzen ein Parallelismus besteht zwischen Größe der Coffeinausscheidung und Diureseanregung, wurde schon mehrfach in der Literatur hingewiesen. Für unsere Grenzdosen besagt dies: Je schneller eine bestimmtwertige Coffeinkonzentration an die Niere kommt, d. h. je weniger Coffein auf dem Wege zur Niere verloren geht, desto rascher setzt die Diureseanregung ein.

[14] Naunyn-Schmiedebergs Arch. **22**, 39 (1886).

Die Differenz im diuretischen Effekt der drei wirksamen Substanzen dürfte folgende Erklärung haben:

Reines Coffein, subcutan gegeben, wird langsam und unregelmäßig resorbiert, verweilt im Organismus, wird entmethyliert und gelangt daher erst bei Anwendung verhältnismäßig hoher Dosen in wirksamer Grenzkonzentration zur Niere; Coffein per os wird rasch resorbiert, fast ebenso rasch wie das Coffeinum Natrium salicylicum, bleibt dann allerdings auch in den Organen liegen, während das Chlorogenat Coffein sofort zur Niere mitnimmt und daher genügt eine zwei- bis dreifach kleinere Coffeindosis in der Form des Chlorogenats, der natürlichen Coffeinverbindung der Bohne, um die wirksame Grenzkonzentration zu liefern.

III.

Die Diuresevversuche wurden auf den Menschen übertragen. Die Versuchspersonen lebten in der Versuchsperiode coffeinfrei, bekamen am Versuchstag früh $^1/_2 7$ Uhr $^1/_4$ Liter Milch und ein Weißbrot und 2—3 Stunden später zu Beginn des Versuchs nach vollständiger Blasenentleerung 200 ccm Wasser oder 200 ccm einer Lösung von Coffeinum purum oder von chlorogensaurem Kalicoffein oder 200 ccm Kaffeeabsud. Die Blase wurde halbstündig entleert, die Harnmenge und ihr spezifisches Gewicht festgestellt. Der Versuch wurde abgebrochen, wenn die Diurese auf 30—40 ccm pro $^1/_2$ Stunde gesunken war, bzw. das spezifische Gewicht des Harns 1,010 überschritt. Zwischen den Diureseversuchen lagen versuchsfreie Tage.

Versuche.

Es folgen die Angaben von einer Versuchsperson.

1. Versuchsperson 65 kg, 9^{45} 200 ccm Wasser getrunken. Ausscheidung:

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{15}— 9^{45}	45,0	1,020
9^{45}—10^{15}	57,0	1,0175
10^{15}—10^{45}	36,0	1,015
10^{45}—11^{15}	31,0	1,025

2. Versuchsperson 65 kg, 10^{00} 200 ccm Wasser + 200 mg Coffein getrunken. Ausscheidung:

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{30}—10^{00}	45,0	1,015
10^{00}—10^{30}	45,0	1,0125
10^{30}—11^{00}	25,0	1,015
11^{00}—11^{30}	20,0	1,015

3. Versuchsperson 65 kg, 9^{15} 200 ccm Wasser + 300 mg Coffein getrunken. Ausscheidung:

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{15}— 9^{45}	33,0	1,0125
9^{45}—10^{15}	119,0	1,0075
10^{15}—10^{45}	65,0	1,010
10^{45}—11^{15}	72,0	1,0075
11^{15}—11^{45}	62,0	1,0075
11^{45}—12^{15}	33,0	1,015

4. Versuchsperson 65 kg, 9^{15} 200 ccm Wasser + 150 mg chlorogensaures Kalicoffein (50 mg Coffein enthaltend) getrunken. Auscheidung:

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{15}— 9^{45}	47,0	1,0125
9^{45}—10^{15}	42,0	1,0075
10^{15}—10^{45}	36,0	1,0125
10^{45}—11^{15}	23,0	1,0125

5. Versuchsperson 65 kg, 9^{15} 200 ccm Wasser + 300 mg chlorogensaures Kalicoffein (100 mg Coffein enthaltend) getrunken. Ausscheidung:

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{15} — 9^{45}	95,0	1,0025
9^{45} — 10^{15}	164,0	1,0025
10^{15} — 10^{45}	71,0	1,005
10^{45} — 11^{15}	32,0	1,010
11^{15} — 11^{45}	32,0	1,015

6. Versuchsperson 65 kg, 9^{00} 200 ccm Wasser + 600 mg chlorogensaures Kalicoffein (200 mg Coffein enthaltend) getrunken. Ausscheidung:

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{00} — 9^{30}	64,0	1,010
9^{30} — 10^{00}	107,0	1,0075
10^{00} — 10^{30}	45,0	1,0075
10^{30} — 11^{00}	85,0	1,005
11^{00} — 11^{30}	54,0	1,0075
11^{30} — 12^{00}	31,0	1,015

7. Bei einer zweiten Versuchsperson trat die Diureseanregung mit 150 mg Coffein als chlorogensaures Kalicoffein auf.

8. Versuchsperson 65 kg, 9^{30} 200 ccm Kaffeeabsud (150 mg Coffein als chlorogensaures Kalicoffein enthaltend) getrunken. Ausscheidung.

Zeit	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht
9^{30} — 10^{00}	78,0	1,005
10^{00} — 10^{30}	120,0	1,0025
10^{30} — 11^{00}	63,0	1,0025
11^{00} — 11^{30}	44,0	1,010
11^{30} — 12^{00}	28,0	1,0125

Ergebnis.

1. Am erwachsenen Menschen (65—85 kg) wirken 300 mg Coffeinum purum diureseanregend.

2. Für chlorogensaures Kalicoffein liegen die diuretisch wirksamen Grenzdosen bei 300—450 mg = 100—150 mg Coffein.

3. Der diuretisch wirksame Kaffeeabsud enthält 150 mg Coffein und 0,5 g Chlorogensäure.

Zusammenfassung.

Die Chlorogensäure bewirkt im chlorogensauren Kalicoffein eine Entgiftung des Coffeins um rund 50%, sie steigert den diuretischen Effekt des Coffeins auf das zwei- bis dreifache, beide Wirkungen dadurch bedingt, daß das chlorogensaure Kalicoffein rascher zur Niere wandert als Coffeinum purum, ein Vorgang, der einerseits die Anhäufung des Coffeins im Organismus zur tödlichen Dosis verzögert, und andererseits die diuretisch wirkende Konzentration Coffein rasch und sicher zur Niere bringt.

INHALT

Seite

Went, St. und **Martin, J.,** Über die Shockresistenz der weißen Ratte. Mit 7 Textabbildungen 545

Hasama, Bun-ichi, Über die bioelektrische Reaktion des isolierten Großhirns auf verschiedene Nervengifte. Mit 5 Textabbildungen 553

Loeser, Arnold und **Trikojus, V. M.,** Zur Pharmakologie des Thyroxamins. Mit 1 Textabbildung 563

Hundhausen, Gerhart und **Schulze, Ernst,** Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen bei B_1-Avitaminose. Mit 10 Textabbildungen 570

Heim, Fritz, Der Einfluß von Harnstoff auf die Strophanthinwirkung am isolierten Froschherz. Mit 6 Textabbildungen 581

Bucher, Karl, Über den Mechanismus der Leukopenie nach intravenöser Glykogenzufuhr. VIII. Mitteilung über Blutglykogen. Mit 2 Textabbildungen 587

Risi, Antonio, Die antidotarische Behandlung der akuten Bariumvergiftung. Mit 5 Textabbildungen 602

Riedel, Herbert, Studien über Methämoglobinbildung. XII. Mitteilung: Harn 609

Möller, Hubert, Über die Wirkung von Thymol auf die Schilddrüse . . 615

Frey, Ernst, Die Förderung der Muskelzuckung durch Alkohol als Erholungshemmung. Mit 7 Textabbildungen 621

Macovski, Eugen und **Macovski, Eufrosine,** Untersuchungen über die Permeabilität lebender Membranen. VII. Wirkung der Adsorptionserscheinungen auf die Penetration des Cetylchinoleiniumchlorids durch das Kiemenepithelium von „Atherina hepsetus L.". Mit 7 Textabbildungen 628

Dienst, Cornelius, Experimentelles über Hypoglykämie und hypoglykämischen Shock. Mit 7 Textabbildungen 649

Oelkers, H.-A., Untersuchungen über den Einfluß von Arsen- und Antimonverbindungen auf den Zuckerstoffwechsel. Mit 1 Textabbildung 661

Kreuder, Elfriede, Über die Wirkung von Morphin, Pernocton, Evipan und Eunarcon auf den respiratorischen Gaswechsel des Kaninchens. Mit 6 Textabbildungen 670

Brock, Norbert, Druckrey, Hermann und **Herken, Hans,** Der Gewebsstoffwechsel nach Schädigung und physiologischer Erregung. Mit 7 Textabbildungen 687

Gebhardt, H., Über das chlorogensaure Kalicoffein. Mit 9 Textabbildungen 696

Matthes, K. und **Gross, F.,** Über den Nachweis von Methämoglobin und Cyanmethämoglobin im strömenden Blut. Mit 3 Textabbildungen 706

Bomskov, Chr. und **Schneider, Erich,** Über Beziehungen des Vitamins E zur Ovarial- und Schilddrüsenfunktion. Mit 13 Textabbildungen. . . 715

Kaffee und Koffein

Von Professor Dr. **O. Eichler**

Direktor des Instituts für Pharmakologie und experimentelle Therapie Breslau

Mit 24 Abbildungen im Text. VI, 160 Seiten. 1938

RM 8.70

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Handbuch der experimentellen Pharmakologie

Begründet von A. Heffter

Ergänzungswerk

Herausgegeben von

W. Heubner und **J. Schüller**

Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin — Professor der Pharmakologie an der Universität Köln

Zuletzt erschien:

Siebenter Band

Mit 5 Abbildungen. III, 106 Seiten. 1938. RM 12.60

Inhaltsübersicht: **Fluor und Fluorverbindungen.** Von Privatdozent Dr. Kaj Roholm, Kopenhagen. — **Kreislaufwirksame Gewebsprodukte.** Von Dr. R. Rigler, Frankfurt a. M.-Höchst. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Früher erschienen:

Erster Band. Mit 37 Abbildungen. VI, 265 Seiten. 1935. RM 32.—

Wesen und Sinn der experimentellen Pharmakologie. Von Geh. Rat Professor Dr. H. H. Meyer, Wien. — **Digitaliskörper und verwandte herzwirksame Glykoside (Digitaloide).** Von Professor Dr. L. Lendle, Leipzig. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Zweiter Band. Mit 29 Abbildungen. III, 283 Seiten. 1936. RM 36.—

Narkotica der Fettreihe. Von Professor Dr. M. Kochmann, Halle.

Dritter Band. Mit 27 Abbildungen. V, 276 Seiten. 1937. RM 36.—

Die Atropingruppe. Von Professor Dr. W. F. von Oettingen, Wilmington, Del. USA. — **Saccharin.** Von Professor Dr. H. Staub, Basel. — **Wirkstoffe des Hinterlappens der Hypophyse.** Von Dr. O Schaumann, Frankfurt a. M.-Höchst. — **Wirkstoffe der Nebenschilddrüsen.** Von Professor Dr. Fr. Holtz, Berlin. — **Arsen und seine Verbindungen.** Von Professor Dr. Ed. Keeser, Hamburg. — **Antimon und seine Verbindungen.** Von Dozent Dr. H.-A. Oelkers, Hamburg. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Vierter Band. With 79 Figures. VI, 228 pages. 1937. RM 24.—

General Pharmacology. By A. J. Clark, Edinburgh.

Fünfter Band. Mit 24 Abbildungen. V, 307 Seiten. 1937. RM 39.60

Chaulmoograöl und Verwandtes. Von Professor Dr. H. Schloßberger, Berlin. — **Pyridin-β-carbonsäurediäthylamid (Coramin).** Von Professor Dr. F. Hildebrandt, Gießen. — **Pentamethylentetrazol (Cardiazol).** Von Professor Dr. F. Hildebrandt, Gießen. — **The Harmine Group of Alkaloids.** By Professor Dr. J. A. Gunn, Oxford. — **Insulin.** By Professor Dr. E. M. K. Geiling, Chicago, Dr. H. Jensen, Baltimore, and Dr. G. E. Farrar jr., Philadelphia. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Sechster Band. Mit 54 Abbildungen. V, 245 Seiten. 1938. RM 30.—

Tierische Gifte. Von Professor Dr. med. O. Gessner, Halle. — **The Alkaloids of Ergot.** By Professor Dr. G. Barger, Glasgow. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig

Printed in Germany